

TRIPLE EMULSION COSMETIC/DERMATOLOGICAL PRODUCT**Publication number:** WO03047534**Publication date:** 2003-06-12**Inventor:** GEDOUIN ANTOINE (FR); VALLEE ROMUALD (FR)**Applicant:** GEDOUIN ANTOINE (FR); VALLEE ROMUALD (FR)**Classification:****- international:** A61K8/06; A61K8/49; A61K8/92; A61K8/97;
A61Q19/06; A61K8/04; A61K8/30; A61K8/92;
A61K8/96; A61Q19/06; (IPC1-7): A61K7/00**- european:** A61K8/06F; A61K8/49F; A61K8/92C; A61K8/97C;
A61Q19/06**Application number:** WO2002FR04105 20021128**Priority number(s):** FR20010016174 20011207**Also published as:**WO03047534 (A2)
US2005084472 (A1)
FR2833171 (A1)**Cited documents:**FR2693733
EP1027878
FR2796838
US6001366
EP0715842**Report a data error here****Abstract of WO03047534**

The invention concerns a cosmetic/dermatological product comprising a triple water-in-oil-in-water (W/O/W) emulsion including an outer aqueous phase, an intermediate oily phase and an inner aqueous phase. Said inner aqueous phase and/or said oily phase contains at least an active principle promoting lipolysis and/or an active principle inhibiting lipogenesis and said intermediate oily phase consists of oleosomes. The invention also concerns a method for obtaining as well as a method for using such a cosmetic/dermatological product.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 juin 2003 (12.06.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/047534 A2

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 7/00 [FR/FR]; 43, rue de la Baie, F-35350 Saint-Meloir-des-
On-des (FR).
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR02/04105 (74) Mandataire : MAILLET, Alain; Cabinet Le Guen &
Maillet, 5, place Newquay, B.P. 70250, F-35802 Dinard
Cedex (FR).
- (22) Date de dépôt international : 28 novembre 2002 (28.11.2002)
- (25) Langue de dépôt : français (81) États désignés (national) : OM, PH, TN, US, ZM.
- (26) Langue de publication : français Publiée :
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport
- (30) Données relatives à la priorité : 01/16174 7 décembre 2001 (07.12.2001) FR
- (71) Déposants et
- (72) Inventeurs : GEDOUIN, Antoine [FR/FR]; Saint-Vin-
cent, F-35350 Saint-Coulomb (FR). VALLEE, Romuald
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.



(54) Title: TRIPLE EMULSION COSMETIC/DERMATOLOGICAL PRODUCT

(54) Titre : PRODUIT COSMETIQUE/DERMATOLOGIQUE A BASE D'EMULSION TRIPLE

(57) Abstract: The invention concerns a cosmetic/dermatological product comprising a triple water-in-oil-in-water (W/O/W) emul-
sion including an outer aqueous phase, an intermediate oily phase and an inner aqueous phase. Said inner aqueous phase and/or
said oily phase contains at least an active principle promoting lipolysis and/or an active principle inhibiting lipogenesis and said
intermediate oily phase consists of oleosomes. The invention also concerns a method for obtaining as well as a method for using
such a cosmetic/dermatological product.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un produit cosmétique/ dermatologique comprenant une émulsion triple eau-dans-
huile-dans-cau (E/H/E) comportant une phase aqueuse externe, une phase huileuse intermédiaire et une phase aqueuse interne. Ladite
phase aqueuse interne et/ou ladite phase huileuse contient au moins un principe actif promoteur de la lipolyse et/ou un principe
actif inhibiteur de la lipogénèse et ladite phase huileuse intermédiaire est constituée d'oléosomes. La présente invention concerne
également un procédé d'obtention ainsi qu'un procédé d'utilisation d'un tel produit cosmétique/ dermatologique.

WO 03/047534 A2

Produit cosmétique/dermatologique à base d'émulsion triple

La présente invention concerne un produit cosmétique ou dermatologique pour prévenir et/ou agir sur la cellulite. L'invention concerne également un procédé de fabrication de ce produit ainsi qu'une utilisation de celui-ci en application sur la peau.

Un grand nombre de produits cosmétiques à action amincissante sont
5 disponibles sur le marché. Certains de ces produits se présentent sous la forme d'émulsion.

On connaît également de l'état de la technique, un type d'émulsion, dite émulsion triple ou multiple. Une émulsion triple comporte trois phases: une phase interne dispersée sous forme de gouttelettes dans une phase intermédiaire, elle même
10 dispersée sous forme de gouttelettes dans une phase externe. On sait notamment réaliser des émulsions triples eau-dans-huile-dans-eau (notées conventionnellement E/H/E) en préparant dans une première étape une émulsion simple eau-dans-huile (E/H) et en dispersant, dans une seconde étape, cette émulsion dans l'eau.

Une méthode d'obtention d'une émulsion triple E/H/E en une seule étape a été
15 proposée dans le document WO-A-98 55 088. Selon cette méthode, une combinaison

de surfactants hydrophiles et hydrophobes est dissoute dans phase huileuse, la phase huileuse est ensuite ajoutée à dans la phase aqueuse, puis dispersée en une seule étape par agitation. On observe la formation de gouttelettes d'huile entourées par une couche de cristaux liquides. Ces gouttelettes, encore appelées oléosomes, contiennent une émulsion E/H. On obtient donc au final une émulsion triple E/H/E. Dans ce type d'émulsion triple, on notera que la composition de la phase aqueuse externe est identique à celle de la phase aqueuse interne.

La présente invention résulte de la découverte selon laquelle une émulsion triple obtenue par ledit procédé en une étape et comprenant dans sa phase aqueuse et/ou dans sa phase huileuse des principes actifs amincissants est, de manière surprenante, sensiblement plus efficace qu'une émulsion simple classique.

Plus précisément, la présente invention est définie par un produit cosmétique comprenant une émulsion triple eau-dans-huile-dans-eau (E/H/E) comportant une phase aqueuse externe, une phase huileuse intermédiaire et une phase aqueuse interne, ladite phase aqueuse interne et/ou ladite phase huileuse contenant au moins un principe actif promoteur de la lipolyse et/ou inhibiteur de la lipogénèse et ladite phase huileuse intermédiaire étant constituée d'oléosomes.

L'invention est également définie par un produit dermatologique comprenant une émulsion triple eau-dans-huile-dans-eau (E/H/E) comportant une phase aqueuse externe, une phase huileuse intermédiaire et une phase aqueuse interne, ladite phase aqueuse interne et/ou au moins ladite phase huileuse contenant au moins un principe actif promoteur de la lipolyse et/ou inhibiteur de la lipogénèse et ladite phase huileuse intermédiaire étant constituée d'oléosomes.

L'invention concerne encore un procédé de fabrication dudit produit cosmétique ou dermatologique. Ce procédé comprend une première étape de préparation, de manière séparée, de deux phases aqueuse et huileuse, ladite phase huileuse contenant des surfactants hydrophiles et hydrophobes et ladite phase aqueuse et/ou la phase huileuse contenant au moins un principe actif amincissant, une seconde étape d'incorporation de la phase huileuse à la phase aqueuse et une troisième étape d'agitation du mélange ainsi formé jusqu'à obtention d'une émulsion triple E/H/E.

L'invention concerne enfin une utilisation dudit produit cosmétique, de manière à réduire une surcharge pondérale d'un corps humain.

La préparation du produit cosmétique /dermatologique selon l'invention a été réalisée dans les conditions suivantes .

On a avantageusement utilisé pour la préparation de la phase huileuse intermédiaire de l'émulsion triple un mélange d'une huile de type très polaire (PPG – 15- stearyl ether) avec une autre huile de type quelconque. L'addition des composants a systématiquement été réalisée dans le sens huile vers eau. La dispersion a été réalisée par agitation.

Selon un exemple expérimental de réalisation, l'émulsion triple E/H/E est obtenue en préparant séparément chacune des phases huileuse et aqueuse.

La composition de la phase huileuse est la suivante :

- 2% steareth – 21
- 3% steareth – 2
- 0.5 % PEG – 30 Dipolyhydroxystéarate (PEG = Polyéthylèneglycol)
- 5% PPG – 15 stéaryl Ether (PPG = polypropylèneglycol)
- 2% Huile de Jojoba
- 1% Alcool cétylique
- 1,5% Acide stéarique Palmitique
- 1% Diméthicone
- 1% Phénoxyéthanol + Méthylparaben + Ethylparaben + Isobutylparaben + Butylparaben + Propylparaben (paraben = parahydroxybenzoate)
- 2% Huile d'amandes douces

D'autre part, la composition de la phase aqueuse est la suivante :

- QSP Eau déminéralisée
- Colorants
- 4% Propylèneglycol
- 0,2% Poudre anhydre de caféine
- 1% Phyco R75 (extrait d'algue (laminaria))
- 5% Rhodofiltrat Palmaria HG (algue)
- 1,3% copolymère d'Acrylamide/sodium acryloyldiméthyltaurate + isohexadécane + polysorbate 80

Chacune des deux phases est ensuite chauffée à 80°C.

La phase aqueuse est dispersée sous vive agitation (3000 tr/min pendant 5 min). puis la phase huileuse est ajoutée à la phase aqueuse sous vide (- 0,3 Bar) et sous bonne agitation (60 tr/min et contre agitation 180 tr/min).

5 L'agitation est maintenue pendant 15 min puis on laisse refroidir le mélange jusqu'à une température avoisinant les 53-55 °C. Une fois cette température atteinte, on ajoute au mélange ainsi obtenu, 0,1% d'Extrait d'Ondontella Aurita, du parfum et de la Thiéthanolamine. On agite de nouveau pendant 15 minutes avant de refroidir jusqu'à obtenir une température de 25-30 °C

10 La composition cosmétique obtenue comporte trois phases: une phase aqueuse interne, une phase huileuse intermédiaire et une phase aqueuse externe. Comme on l'a dit, les phases aqueuses interne et externe ont la même composition. Les principes actifs hydrophiles incorporés au sein de la phase aqueuse de départ (caféine, Phyco R75, Rhodofiltrat Palmaria) se retrouvent après formation de l'émulsion aussi bien au
15 sein des gouttelettes de la phase aqueuse interne que dans la phase aqueuse externe. Les principes actifs lipophiles (ici l'extrait d'Odontella Aurita) ajoutés au mélange se retrouvent quant à eux dans la phase huileuse intermédiaire.

La phase huileuse intermédiaire se présente sous forme de gouttelettes d'huile entourées de lamelles de cristaux liquides, autrement dit d'oléosomes.

20 Dans un mode de réalisation préféré, les principes actifs utilisés sont des extraits d'algues. Cependant, d'autres principes actifs ayant des propriétés amincissantes tels que de bases xanthiques comme la caféine peuvent être envisagés, le cas échéant, en combinaison avec lesdits extraits d'algues. Ainsi dans l'exemple ci-dessus, les principes actifs sont: Phyco R75, Rhodofiltrat Palmaria HG, caféine et un extrait
25 d'Odontella Aurita.

Comme on le verra plus loin, on a pu montrer par des essais que l'action de ces principes actifs est sensiblement plus prononcée dans le cas d'une émulsion triple que dans le cas d'une émulsion simple.

30 Le produit cosmétique/dermatologique selon l'invention est appliqué sur la peau de la partie du corps à traiter. On attribue l'action dudit produit au mécanisme suivant. Les gouttelettes composant la phase huileuse intermédiaire de l'émulsion triple ou oléosomes migrent en direction des adipocytes situés dans l'hypoderme. Ces oléosomes sont de taille moyenne environ égale à 15µm. Arrivés au contact des

adipocytes, les oléosomes coalescent avec les adipocytes et libèrent en leur sein les principes actifs qu'ils contiennent.

L'émulsion E/H/E obtenue par le procédé en une étape permet d'atteindre plus facilement l'hypoderme qu'une émulsion simple ou même qu'une émulsion triple
5 normale et permet une libération ciblée des principes actifs.

Selon le type de principe actif contenu dans la phase aqueuse et/ou la phase huileuse, l'action ne sera pas la même sur les adipocytes. Certains principes actifs dégradent la graisse présente dans les adipocytes, c'est le phénomène dit de la lipolyse. D'autres agissent sur les adipocytes en empêchant la formation de graisse
10 (triglycérides) au sein des adipocytes, c'est le phénomène dit d'inhibition de la lipogénèse. Selon le cas, on obtiendra donc une réduction de la cellulite ou une prévention de son aggravation.

Parmi les principes actifs favorisant la lipolyse on utilisera préférentiellement la caféine et : Phyco R75, Rhodofiltrat Palmaria HG. Parmi les principes actifs inhibant
15 la lipogénèse on utilisera préférentiellement un extrait d'Odontella Aurita.

Une série d'essais a permis de mettre en évidence l'efficacité accrue de l'émulsion triple utilisée dans le produit cosmétique/ dermatologique selon l'invention tout d'abord par rapport à une émulsion triple simple, dénommée ci-après émulsion normale, mais également par rapport à une émulsion triple classique, dénommé ci-
20 après placebo 2.

Les essais ont été faits sur deux groupes constitués chacun de vingt volontaires et les résultats ont été obtenus en mesurant le périmètre des chevilles, celui des cuisses, ainsi que l'épaisseur de l'hypoderme par échographie.

Le premier a consisté à comparer une émulsion simple contenant des principes
25 actifs (émulsion dite normale) avec une émulsion simple placebo (placebo1).

Le second essai a consisté à comparer une zone traitée par une émulsion triple placebo (placebo2) à une zone non traitée.

Et le troisième essai a consisté à comparer une zone traitée avec l'émulsion triple selon l'invention avec une zone non traitée.

30 Le but de ces essais est d'estimer l'efficacité de l'émulsion triple selon l'invention par rapport à une émulsion simple contenant les même principes actifs et par rapport à une émulsion triple classique.

Pour chacun des essais, on effectue un test et l'on compare entre-elles les valeurs obtenues lors de ces tests.

Le test utilisé est le test t de Student sur données appariées. Le principe du test consiste à poser une hypothèse nulle (H_0) d'absence de différence entre les effets moyens des deux traitements ($d = 0$) et une hypothèse alternative H_1 (l'hypothèse de recherche) d'une différence entre les deux traitements $d > 0$). On détermine ensuite la probabilité p d'observer un écart entre les deux traitements au moins aussi grand que celui qui a été observé si l'hypothèse nulle est vraie.

Si $p < 5\%$, on rejette l'hypothèse nulle. On accepte alors l'hypothèse alternative H_1 d'une différence significative entre les deux traitements

Si $p > 5\%$, on accepte H_0 . Les données n'ont pas permis de mettre en évidence une différence significative entre les deux traitements.

En cas de non normalité des différences, un test de Wilcoxon est effectué.

Le principe du test étant défini, des mesures d'épaisseur du tissu adipeux sont réalisées directement sur les clichés d'échographie au niveau des faces antérieures, latérales et postérieures des cuisses. Les épaisseurs sont données en millimètres.

Le premier essai a consisté à comparer les moyennes et les écart-types sur la moyenne (SEM) obtenus sur la moyenne de trois zones des cuisses (faces antérieures, latérales et postérieures des cuisses) après 56 jours d'application biquotidienne d'une émulsion normale d'une part et d'un placebo 1 d'autre part (Tableau 1).

Les résultats sont les suivants:

Tableau 1:

| | Emulsion normale | | Placebo 1 | |
|-----------------------------|----------------------------|------|----------------|------|
| | J0 | J56 | J0 | J56 |
| Moyenne | 14,2 | 14,0 | 14,0 | 13,9 |
| SEM | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,7 |
| $\Delta (J56 - J0)$ | -0,1 \pm 0,3 | | -0,1 \pm 0,4 | |
| $\Delta\%(J56 - J0)$ | -1 % | | -1 % | |
| Δ Emulsion/Placebo | 0,0 \pm 0,4 p = 0,942 | | | |
| $\Delta\%$ Emulsion/Placebo | 0% | | | |

Comme l'indique le test de Student, aucune différence significative n'est observée entre la cuisse traitée par l'émulsion normale et la cuisse traitée par le placebo 1.

Le second essai a consisté à évaluer un placebo 2 seul, de manière à montrer d'une part, les valeurs moyennes de l'épaisseur de l'hypoderme des volontaires utilisant le produit au cours de l'essai (Tableau 2) et, d'autre part, les variations moyennes de l'épaisseur de l'hypoderme des volontaires utilisant le placebo 2 (Tableau 3).

On compare donc les résultats obtenus sans le placebo (ZNT) et avec le placebo (ZT) au bout de 28 et 56 jours.

Les résultats sont les suivants:

Tableau 2:

| | Zone traitée par le placebo (ZT) (en mm) | | | Zone non traitée par le placebo (ZNT) (en mm) | | |
|---------|---|------|------|--|------|------|
| | J0 | J28 | J56 | J0 | J28 | J56 |
| Moyenne | 35,8 | 35,7 | 32,6 | 35,3 | 35,7 | 33,0 |
| SEM | 2,2 | 2,3 | 2,3 | 2,5 | 2,5 | 2,6 |

Tableau 3:

| | $\Delta ZT / ZNT$ | | $\Delta\% ZT/ZNT$ | |
|-----------|-------------------|----------|-------------------|----------|
| | J28 – J0 | J56 – J0 | J28 – J0 | J56 – J0 |
| Moyenne | -0,5 | -1,6 | -0,9 | -2,7 |
| SEM | 0,8 | 1,3 | 2,2 | 4,1 |
| Student p | 0,501 | 0,224 | | |

On constate qu'après 28 et 56 jours d'utilisation biquotidienne du placebo 2, l'épaisseur de l'hypoderme ne diminue pas de manière significative pour la cuisse traitée par comparaison avec la cuisse non traitée.

Le troisième essai a consisté à comparer les variations de résultats obtenus entre une zone traitée par l'émulsion multiple selon l'invention et une zone non traitée.

Ces résultats sont résumés d'une part, dans le tableau 4 donnant les valeurs moyennes de l'épaisseur de l'hypoderme de la zone traitée avec l'émulsion triple en comparaison avec une zone non traitée à 28 et 56 jours et, d'autre part, dans le tableau 5 donnant les variations moyennes de l'épaisseur de l'hypoderme entre la zone traitée par l'émulsion triple et la zone non traitée.

10 Tableau 4:

| | Zone traitée (en mm) | | | Zone non traitée (en mm) | | |
|---------|-----------------------|------|------|---------------------------|------|------|
| | J0 | J28 | J56 | J0 | J28 | J56 |
| Moyenne | 30,5 | 28,2 | 29,2 | 25,9 | 27,3 | 29,0 |
| SEM | 2,1 | 1,8 | 2,2 | 2,0 | 1,8 | 2,1 |

15 Tableau 5:

| | Δ Zone traitée/Zone non traitée (en mm) | | Δ Zone traitée/Zone non traitée (en %) | |
|-------------------|--|----------|---|----------|
| | J28 – J0 | J56 – J0 | J28 – J0 | J56 – J0 |
| Moyenne (n=20) | -2,6 | -4,6 | -6,8 | -10,8 |
| SEM | 1,2 | 1,1 | 4,0 | 4,4 |
| p | 0,043 | <0,001 | | |

On constate alors qu'après 28 et 56 jours d'utilisation biquotidienne de l'émulsion triple selon l'invention, l'épaisseur de l'hypoderme diminue significativement sur la cuisse traitée par rapport à la cuisse non traitée. Ceci est confirmé par le test de Student qui donne à 56 jours une variation significative $p < 0,001$.

Les résultats expérimentaux montrent donc une efficacité de l'émulsion triple selon l'invention nettement supérieure à celle de l'émulsion simple et nettement supérieure à celle d'une émulsion triple classique.

REVENDICATIONS

- 1) Produit cosmétique comprenant une émulsion triple eau-dans-huile-dans-eau (E/H/E) comportant une phase aqueuse externe, une phase huileuse intermédiaire et
5 une phase aqueuse interne, caractérisé en ce que, ladite phase aqueuse interne et/ou ladite phase huileuse contient au moins un principe actif promoteur de la lipolyse et/ou un principe actif inhibiteur de la lipogénèse, ladite phase huileuse intermédiaire étant constituée d'oléosomes
- 2) Produit cosmétique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'au moins un
10 principe actif est constitué d'extraits d'algues.
- 3) Produit cosmétique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'au moins un principe actif est une base xanthique, particulièrement la caféine.
15
- 4) Produit cosmétique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que ladite phase huileuse intermédiaire contient un extrait d'*Odontella Aurita* comme principe actif inhibiteur de la lipogénèse.
- 5) Produit dermatologique comprenant une émulsion triple eau-dans-huile-dans-eau (E/H/E) comportant une phase aqueuse externe, une phase huileuse intermédiaire et une phase aqueuse interne, caractérisé en ce que, au moins ladite phase aqueuse
20 interne contient au moins un principe actif promoteur de la lipolyse et/ou au moins ladite phase huileuse intermédiaire contient au moins un principe actif inhibiteur de la lipogénèse, ladite phase huileuse intermédiaire étant constituée d'oléosomes
25
- 6) Produit dermatologique selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'au moins un principe actif est constitué d'extraits d'algues.
- 7) Produit dermatologique selon l'une des revendications 5 ou 6, caractérisé en ce qu'au moins un principe actif est une base xanthique, particulièrement la caféine.
30

8) Produit dermatologique selon l'une des revendications 5 à 7, caractérisé en ce que ladite phase huileuse intermédiaire contient un extrait d'*Odontella Aurita* comme principe actif inhibiteur de la lipogénèse.

- 5 9) Procédé de fabrication du produit cosmétique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend une première étape de préparation des deux phases aqueuse et huileuse de manière séparée, ladite phase huileuse contenant des surfactants hydrophiles et hydrophobes, ladite phase aqueuse et/ou la phase huileuse contenant au moins un principe actif amincissant, une seconde étape d'incorporation
10 de la phase huileuse à la phase aqueuse et une troisième étape d'agitation du mélange ainsi formé jusqu'à obtention d'une émulsion triple E/H/E.

- 10) Procédé de fabrication du produit dermatologique selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il comprend une première étape de préparation des deux phases
15 aqueuse et huileuse de manière séparée, ladite phase huileuse contenant des surfactants hydrophiles et hydrophobes, ladite phase aqueuse contenant au moins un principe amincissant, une seconde étape d'incorporation de la phase huileuse à la phase aqueuse et une troisième étape d'agitation du mélange ainsi formé jusqu'à obtention d'une émulsion triple E/H/E.

20

- 11) Procédé d'utilisation du produit cosmétique selon l'une des revendications 1 à 4 par application cutanée sur un corps humain de manière à réduire une surcharge pondérale de ce dernier.